

# بروسلوز: یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و درمان آن در کودکان بستری در مرکز طبی کودکان تهران

دکتر ستاره ممیسی<sup>۱\*</sup>، دکتر شهلا افشار پیمان<sup>۲</sup>، دکتر جوادسپوتی<sup>۳</sup>، دکتر کریم جعفری<sup>۳</sup>

۱. دانشیار گروه کودکان - دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲. دستیار فوق تخصص عفونی کودکان - دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۳. پزشک عمومی مرکز طبی کودکان

## چکیده

**سابقه و هدف:** بروسلوز بیماری مشترک انسان و حیوان و از جمله بیماری‌های اندمیک ایران است. هدف از این مطالعه تعیین علایم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و نحوه درمان کودکان مبتلا به بروسلوز بستری در مرکز طبی کودکان از سال ۱۳۶۷ تا ۱۳۸۰ بود. **مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه متکی بر داده‌های موجود اطلاعات مورد نظر از پرونده ۴۴ بیمار که طی سالهای ۸۰-۱۳۶۷ در مرکز طبی کودکان با تشخیص بروسلوز بستری شده بودند استخراج و تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** از کل ۴۴ بیمار مورد مطالعه ۶۵/۹٪ مذکر بودند. سابقه مصرف لبنیات غیر پاستوریزه در ۶۵/۹٪ موارد دیده شد. سابقه خانوادگی بروسلوز در ۲۰/۴٪ بیماران وجود داشت. یافته‌های بالینی شایع بیماران شامل آرترالژی (۷۹/۵٪)، تب (۷۷/۴٪) بی‌اشتهایی (۶۱/۴٪) و تعریق (۵۲/۳٪)، اسپلنومگالی، هیپاتومگالی و لنفادنوپاتی (۱۳/۶٪، ۳۴/۱٪، ۴۳/۲٪) بود. در بررسی آزمایشگاهی آنمی (۵۶/۸٪)، لوکوپنی (۳۱/۸٪)، ترومبوسیتوپنی (۹/۱٪) در بیماران دیده شد نتیجه تست راییت در ۹۷/۷٪ بیماران مثبت بود. کشت خون و کشت مغز استخوان به ترتیب در ۳۰٪ و ۵۰٪ موارد درخواستی مثبت بود. رژیم درمانی مورد استفاده در اکثر بیماران (۶۸/۱٪) کوتریموکسازول باضافه ریفامپین یا جنتامایسین بود و در ۶ مورد (۱۳/۶٪) عود مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** با توجه به شیوع سنی بیماران و یافته‌های بدست آمده توصیه می‌شود که در کودکان بالای دو سال با تب و درد مفاصل حتی در صورت منفی بودن سابقه مصرف لبنیات غیر پاستوریزه باید به فکر بیماری بروسلوز باشیم.

## واژگان کلیدی: بروسلوز، کودکان، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی

تاریخ دریافت مقاله: اسفند هشتاد و سه تاریخ پذیرش چاپ: مرداد هشتاد و چهار  
\* آدرس برای مکاتبه: تهران - خیابان دکتر قریب - بیمارستان مرکز طبی کودکان - بخش عفونی  
smamishi@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

امریکای جنوبی و آفریقا گسترش یافته است (۳) ایران به همراه پنج کشور دیگر مدیترانه شرقی بیش از ۹۰/۰۰۰ بیمار مبتلا به بروسلوز داشته است (۴). تداوم روشهای دامپروری سنتی و سایر عوامل نظیر عادات تغذیه‌ای، مسایل بهداشت شخصی و محیطی و نحوه آماده سازی شیر باعث اندمیک شدن این بیماری در کشور ما شده است (۵).

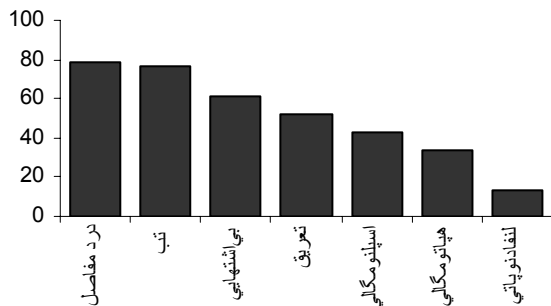
طیف علایم بالینی بروسلوز انسانی از یک بیماری تحت حاد کلینیکی تا یک بیماری مزمن متغیر است تب، تعریق، بی‌اشتهایی، خستگی و کاهش وزن و افسردگی جزء علایم آن است. آرتريت شایعترین شکل بروسلوز موضعی بوده که بیشتر

بروسلوز بیماری عفونی مزمن شایع است که توسط کوباسیل گرم منفی هوازی موسوم به بروسلا ایجاد می‌شود (۱) این بیماری عفونت حیوانی است که انسان میزبان اتفاقی آن بوده و نقشی در ذخیره آن ندارد. بیماری از راههای مختلف و عمدتاً از طریق شیر و پنیر غیر پاستوریزه منتقل می‌گردد (۲). افرادی که با دام و فرآورده‌های آن سروکار دارند مثل دامپروران، کشاورزان، دامپزشکان و قصابان بیشتر در خطر ابتلاء می‌باشند (۲). مطابق گزارش سازمان بهداشت جهانی شیوع بروسلوز انسانی و حیوانی در دو دهه اخیر در حوزه دریای مدیترانه و کشورهای خاورمیانه و غرب آسیا، همچنین بخشهایی از

معیار تشخیص بیماری وجود کشت مثبت خون یا مغز استخوان یا آزمایش رایت با تیترا بالای  $1/16$  و علائم بالینی مطابق با بیماری بود. ابتدا **فرم اطلاعاتی** شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران، شکایات اصلی، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی و نحوه درمان **طراحی شد**. سپس با مراجعه به بایگانی بیمارستان نسبت به تکمیل آنها اقدام گردید.

### یافته‌ها

از ۴۴ بیمار مورد مطالعه ۲۹ نفر ( $65/9\%$ ) مذکر بودند و میانگین سنی آنان نیز  $7/31$  سال بود (محدود سنی  $12-1/5$  سال). اکثر بیماران ( $70/4\%$ ) در نیمه نخست سال مراجعه نموده بودند.  $61\%$  ساکن شهر و بقیه ساکن روستا بودند. تنها حدود  $11\%$  از بیماران متعلق به خانواده‌های گروه پرخطر با شغل‌های دامپروری، کشاورزی، دامپزشکی، قصابی و ... بودند، سابقه فامیلی بروسلوز در  $20/4\%$  بیماران مثبت بود و  $65/9\%$  سابقه مصرف لبنیات غیر پاستوریزه را داشتند. **درد مفاصل و تب به ترتیب شایع‌ترین علامت و نشانه‌ها بودند (نمودار ۱)**. در  $52\%$  بیماران درگیری مفصل ران و زانو وجود داشت و **نیمی از بیماران درگیری چند مفصلی داشتند**.



نمودار ۱- فراوانی یافته‌های فیزیکی در بیماران مبتلا به بروسلوز که طی سالهای ۸۰-۶۷ در مرکز طبی کودکان بستری شده‌اند

۱۴ مورد ( $31/8\%$ ) لوکوپنی داشتند و مابقی دارای شمارش لکوسیت طبیعی بودند. لکوسیتوز در هیچ مورد مشاهده نشد. ۴ بیمار ( $9/1\%$ ) دچار ترومبوسیتوپنی بودند. ۲۵ بیمار ( $56/8\%$ ) آنمی داشتند. ESR کمتر از ۳۰، بین ۳۰-۵۰ و بیش از ۵۰ به

ران و زانو را درگیر می‌کند. نوروبروسلوزیس و اندوکاردیت نیز جزء تظاهرات خطرناک **ولی** ناشایع بیماری هستند (۶). لوکوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی به تنهایی یا به صورت پان سیتوپنی در این بیماری دیده می‌شود (۲). یک مورد پورپورای ترومبوسیتوپنیک به عنوان تنها تظاهر بالینی بروسلوز نیز گزارش شده است (۷). تشخیص قطعی بیماری با بدست آوردن میکروب از خون، مغز استخوان یا بافتها است. اما باید توجه داشت که کشت بروسلا نیاز به انکوباسیون طولانی دارد (۱). اخیراً با استفاده از محیط کشت BACTEC توانسته‌اند ظرف یک هفته این میکروب را از مایع مفصل بیماران جدا کنند (۸). تستهای آگلوتیناسیون سرمی با تیترا بالای  $1/16$  به نفع تشخیص است و با انجام آزمایش 2ME می‌توان حاد بودن بیماری را به اثبات رساند (۱).

درمان بروسلوز باعث بهبود علائم بیماری، کاهش عوارض و جلوگیری از عود و ازمان بیماری می‌شود. رژیم درمانی به سن و شرایط زمینه‌ای بستگی دارد. در بالغین درمان با داکسی سیکلین باضافه ریفامپین برای ۴۵ روز یا داکسی سیکلین ۴۵ روز و استریتوماکسین ۲ هفته توصیه می‌شود. در بچه‌های زیر ۸ سال و زنان حامله تتراسایکلین به دلیل اثر سوء روی دندانها نباید تجویز گردد. به همین جهت از کوتریموکسازول به همراه ریفامپین یا جنتامایسین استفاده می‌شود. میزان عود با این رژیم‌های درمانی زیر  $8\%$  است (۹) در یک مطالعه از مینوسیکلین که از ترکیبات تتراسایکلین است به مدت سه هفته در کودکان زیر ۸ سال استفاده شد و هیچگونه عارضه‌ای روی دندانها دیده نشد (۱۰).

بروسلوز بیماری است که با تشخیص صحیح قابل درمان است و آشنائی با علائم و یافته‌های بالینی شایع آن سهم بزرگی در کنترل بیماری دارد این مساله در کودکان از اهمیت بیشتری برخوردار است. **هدف** این مطالعه **تعیین** تظاهرات بالینی شایع و یافته‌های آزمایشگاهی بیماری بروسلوز در کودکان زیر ۱۴ سال بود.

### مواد و روش‌ها

این بررسی یک مطالعه **متکی بر داده‌های موجود Existing data study** است که در آن پرونده ۴۴ کودک که در بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران از فروردین ۱۳۶۷ تا اسفند ۱۳۸۰ با تشخیص بروسلوز بستری شده بودند **مورد بررسی قرار گرفت**.

ترتیب در ۳۴/۱٪، ۳۶/۴٪ و ۲۹/۵٪ بیماران دیده شد و CRP در ۱۵ نفر (۳۴٪) مثبت بود.

۵۲/۳٪ موارد تشخیص اولیه بیماران هنگام بستری بروسولوز بود ولی در ۲۹/۵٪ موارد بیماران با آرتریت و ۱۸/۲٪ با تشخیص FUO بستری شده بودند.

کشت خون تنها در ۲۰ مورد انجام شده بود که از این میان ۶ مورد (۳۰٪) مثبت گزارش شده بود. در ۲۰ بیمار که با تشخیص اولیه FUO بستری شده بودند کشت مغز استخوان انجام شده بود که در ۱۰ مورد (۵۰٪) مثبت بود. تست رایت در ۴۳ مورد (۹۷/۷٪) مثبت و تنها در یک مورد منفی گزارش شد. این نتیجه برای آزمون کوبس رایت در ۲۰ مورد درخواست شده ۱۰۰٪ مثبت بود. آزمون 2ME نیز که برای ۲۲ بیمار درخواست شده بود بیش از سه چهارم موارد مثبت بود.

در مورد رژیم درمانی، برای ۲۰ تن از بیماران (۴۵/۴٪) از ترکیب کوتریموکسازول و ریفامپین استفاده شده بود و ۱۰ مورد (۲۲/۷٪) نیز ترکیب کوتریموکسازول - جنتامایسین دریافت نموده بودند که همگی سن زیر ۸ سال داشتند. رژیم درمانی در سایر بیماران ترکیبات متفاوت مثل داکسی سیلین + ریفامپین یا کوتریموکسازول و استرپتومایسین بود.

## بحث

در این بررسی نسبت درگیری جنس مذکر به مونث ۲:۱ بود. که در مطالعه Shaalan و همکارانش در ۱۱۵ بیمار (۱۱) و در مطالعه Almuneef در عربستان نیز همین نسبت گزارش شده است (۱۲). در یک مطالعه نیز که اخیراً توسط Manture روی تعداد زیادی از بیماران بروسولوزی انجام شده این نسبت ۳ به یک گزارش گردید (۱۳). ممکن است یکی از علل درگیری بیشتر پسر بچه‌ها تماس بیشتر آنها با حیوانات باشد. از نظر ابتلاء سنی ۷ مورد (۱۶٪) از بیماران ما سن زیر ۳ سال داشتند و کوچکترین بیمار ۱/۵ ساله بود. پس می‌توان نتیجه گرفت که بیماری در سنین زیر ۳ سال نادر نیست و حتماً باید شیرخوارانی که علایمی به نفع بروسولوز دارند از این نظر بررسی گردند. سابقه مصرف لبنیات غیر پاستوریزه در تعداد زیادی از بیماران تحت مطالعه مثبت بود که مطابق با نتایج مطالعه Manture در سال ۲۰۰۴ می‌باشد (۱۳). بنابراین

آموزش همگانی در مورد عدم مصرف لبنیات غیر پاستوریزه بیش از پیش ضروری می‌باشد و توجه به این نکته در شرح حال بیماران به تشخیص کمک می‌کند.

بیش از ۲/۳ بیماران در فصول بهار و تابستان مراجعه کرده بودند. این امر می‌تواند ناشی از تولید و مصرف بیشتر لبنیات تازه در این فصول و همچنین بدلیل افزایش مسافرتها در بهار و تابستان به مناطقی که لبنیات محلی به وفور یافت می‌شود باشد. در هر حال شیوع فصلی می‌تواند در برنامه‌ریزیهای کلان کشوری برای پیشگیری از ابتلا به بیماری مورد استفاده قرار گیرد. از نظر یافته‌های بالینی بیشترین علایم در بیماران ما درگیری مفاصل خصوصاً ران بود که مشابه نتایج مطالعه Tsolia در سال ۲۰۰۲ می‌باشد (۱۴). البته Edward نیز به این مساله اشاره کرده است (۲). اسپلنومگالی، هپاتومگالی در بیماران ما نسبتاً شایع بود (با شیوع ۴۳/۲ و ۳۴/۱ درصد) و در مطالعه Tsolia نیز به ترتیب شیوع ۶۱٪ و ۲۸٪ داشته است. اگر چه Elbeltagy در مطالعه ۱۳۷ کودک عربستانی این علایم را با درصد کمتری گزارش کرده است (۱۵). در هر حال با توجه به اینکه سیستم رتیکولاندوتلیال جزء محل‌های مورد علاقه بروسلا برای تکثیر می‌باشد، درگیری آنها قابل انتظار است و باید در معاینات بالینی مد نظر قرار گیرد.

در این مطالعه عامل ایجاد FUO در ۱۸٪ موارد بروسولوز بود به همین جهت توصیه می‌کنیم در بررسی بیماران با تب ناشناخته حتی اگر علائم به نفع بیماری بروسولوز نباشد به فکر این بیماری باشیم و آزمایشات لازم انجام شود.

میزان گلبولهای سفید در بیماران ما در حد نرمال یا کاهش یافته بود. آنمی و ترومبوسیتوپنی و حتی پان سیتوپنی نیز در بیماران یافت شد، اما هیچ یک از بیماران لوکوسیتوز نداشتند. میزان ESR نیز الگوی مشخصی در بیماران نداشت در مجموع نتایج آزمایشات هماتولوژیک همانطور که Young اشاره کرده برای تشخیص غیر اختصاصی است (۱،۲). تشخیص بیماری با انجام روشهای سرولوژی در همه موارد مثبت و کمک کننده بود. کشت خون در بروسولوز بسته به شرایط انجام آن و مدت انکوباسیون بین ۷۰-۱۵٪ می‌تواند مثبت شود (۲)، اما در بیماران ما تنها در ۳۰٪ موارد درخواستی مثبت بود. کشت مغز استخوان نیز در ۲۰ بیمار که به دلیل FUO بستری شده بودند انجام شده بود که در ۵۰٪ موارد مثبت بود و بیانگر ارزش بیشتر آن در بدست آوردن عامل بیماری می‌باشد. با توجه به

گیرند. در یک مطالعه که اخیراً توسط Cascio و همکارانش انجام شده درمان با مینوسیکلین و ریفامپین با عود کمتر از ۲٪ گزارش شده است (۱۶). Miedang و همکارانش در یک مطالعه دیگر با بکار بردن سه دارو به مدت ۶ هفته هیچ عودی مشاهده نکردند (۱۷). در مطالعه Mantur در سال ۲۰۰۴ نیز که بیماران ابتدا با سه دارو به مدت ۲ هفته و سپس ۶ هفته با دو دارو درمان شده بودند عود نداشتند (۱۴). در کل به نظر می‌رسد با توجه به احتمال مقاومت بروسلا به داروهای موجود نیاز است مطالعات بیشتر و آینده‌نگری در این زمینه انجام گیرد.

اینکه بدست آوردن جرم عامل بیماری تشخیص را قطعی می‌کند لازم است در همه بیماران کشت خون و مغز استخوان انجام شده و نمونه مدت طولانی نگهداری گردد (حداقل ۳۰ روز) و یا در صورت امکان از محیط BACTEC استفاده شود. بیماران مورد مطالعه عمدتاً با دو رژیم درمانی کوتریموکسازول و ریفامپین یا کوتریموکسازول و جنتامایسین درمان شده بودند و در سن پایین‌تر از ۸ سال ترکیبات تتراسایکلین استفاده نشده بود. اما میزان عود در این رژیمها قابل توجه بود (۱۳/۶٪). اطمینان از همکاری بیماران و والدین آنها در کامل کردن دوره درمان در میزان تأثیر این رژیمهای درمانی باید مورد توجه قرار

## REFERENCES

- 1- Young Ej. Brucella species in mandell GL, Bennett J. E, Dolin R. Principles Practice of infection disease, churchil living stone, 2000:2387-91
- 2- Young Ej. Brucellosis In: Feigin Rd, Cherry Jd, Demmler Gj, Kaplan SI; textbook of pediatric infectious diseases; 5th Edition , W-B, Saunders, 2004:1582-87
- 3- World Health organization, Brucellosis, Wkly Epidemiol Rec 1986;8:2
- 4- Abdon A, Brucellosis in the eastern Mediterranean region, paper presented at the regional conference on emerging infections disease, cario-Egypt, 1995 Nov: 26-29
- 5- Jssa H, Jamal M. Eastern Mediterranean Health Journal;1999, volume 5:895-902
- 6- Schutzie GI, Jacobs RF; Brucella in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson textbook of pediatrics 17th, edition, saunders; 2004; 939- 940
- 7- Yaloz M, Arslon MT. Kurugol Z. Thrombocytopenic purpura as only manifestation of brucellosis in children, Turk J pediatric 2004Jul-Sep;46(3):265-7
- 8- Yagupsky P, Peled N, Press J; use of BACTEC 9240 blood culture system for detection of brucella melitensis in synovial fluid; J clin Microbiol. 2001Feb;39(2):738-9
- 9- Solera J. Treatment of human Brucellosis. J med Liban. 2000Jul-Aug; 48(4):255-63
- 10- Cascio A, Dilibrto C, Danyelo M, et al; No finding of dental defect's in children treated with minocyclin antimicrob Agents chemother 2004Jul; 48(7): 2739- 41
- 11- ShaalanMA, Memish ZA, Mahmoud SA, et al; Brucellosis in children: clinical observation in 115 cases. J infect dis 2002 Sep, 6(3):182-6
- 12- AlMuneef M, Memish ZA, Al shaalan M, et al; Brucella melitensis bacterimia in children: review of 62 Cases J chenosher. 2003Feb;15(1):76-80
- 13- Mantur BG, Akki AS, Mangalgiss, et al; childhood brucellosis a microbiological epidemiological and clinical stature. J trop pediatr. 2004Jun; 50(3): 153-7
- 14- Tsolia M, Drakonaki S, Messaritaki A, et al; clinical features, complication and treatment out come of childhood brucellosis in central Greece; J infect 2002May;244(4):257-62
- 15- Elbeltagy KE. An epidemiological profile of brucellosis in Tabuk R province, Saudi Arab; East Mediterr Health J 2001Jul-Sep;7(4-5):791-8
- 16- Cascio A, Scarlata F, Giordano S, et al; Treatment of human brucellosis with rifampin plus mioncycline ; J compoher , 2003 Jun;15(3):248-52
- 17- Miedang YM, EI Gaafary M, Baddour M, Ahmed I. Human brucellosis: do we need to revise our therapeutic policy?: J Rheumatol, 2003Dec;30(12): 2666-72.